

眼科領域に於ける化学療法剤と酵素剤の併用効果に関する実験的研究

著者	葉田野 博
号	496
発行年	1968
URL	http://hdl.handle.net/10097/18560

氏 名 (本 籍) は た の ひろし
 葉 田 野 博

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 4 9 6 号

学位授与年月日 昭 和 4 3 年 3 月 4 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭和 3 6 年 3 月
 岩手医科大学卒業

学 位 論 文 題 目 眼科領域に於ける化学療法剤と酵素剤の併用
 効果に関する実験的研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 桐 沢 長 徳 教授 橋 本 虎 六

教授 石 田 名 香 雄

論 文 内 容 要 旨

近年酵素療法の進展と共に、各種の消炎酵素剤と化学療法剤との併用効果に関する報告も見られるようになった。私は、眼科領域に於ける消炎酵素剤と化学療法剤との併用効果について検討を行った。即ち比等酵素剤を併用した際、化学療法剤の眼内移行にどのような影響を及ぼすか、次に眼感染症に及ぼす影響について実験的に検討した。

実験方法及び実験成績

実験はすべて成熟白色家兎を用い、化学療法剤はChloramphenicol (CPと略)、酵素剤は α -Chymotrypsin (Chy と略)、Lysozyme (Lyと略)、セラチア属より產生される蛋白分解酵素 (TSPと略)の3種を用いた。投与法は、CP, Chy, Ly ではすべて筋注、投与量は1回それぞれ100mg/Kg, 5 μ /Kg, 10mg/Kg, TSPは経口投与で、その量は1回1000 μ /Kgとし、以下の実験はすべて上記の投与法、投与量に準じた。

1) CP単独及び各酵素剤併用投与後のCPの家兎血清内及び前房水内濃度。：家兎にCP及びCP+酵素剤を投与し、経時的に血液と前房水を採取して、CPの移行量を薄層カッブ法によるbioassayにより定量した。その成績をみると、CP+Ly投与群は、血清内及び前房水内濃度が共に他の併用群に比し低値を示したが、他の併用群では、CP単独投与群に比し大差なく、従つて家兎正常眼に於けるCPの眼内移行は、上記の酵素剤併用に より殆んど変化しない事が判つた。

2) in vitro に於けるCPと酵素剤の併用効果に関する実験。：CPと各酵素剤との併用効果をin vitro でCPの抗菌力をもつて検討した。使用した菌は、Staphylococcus aureus 209P (Staph. aureusと略)で、ブイオンに酵素の濃度、CPの濃度、菌量をそれぞれ変えて、種々の組合せを作り、37℃で24時間培養し、希釈法を利用してその混濁の有無で効果を判定した。その成績は、CP+Chy, CP+TSP群ではCPの抗菌力には変化がなく、お互いに無影響であつたがCP+Ly群では、Lyが多量になるとCPの抗菌力が低下する傾向を示し、Lyが少量であると無影響であつた。

3) in Vivo に於けるCPと各酵素剤の併用効果に関する実験。：i) 菌数推移からみた併用効果。家兎前房内に一定の菌量 (Staphy. aureus) を注入し、同時に薬剤を単独又は併用投与し、経時的に前房水を採取して、その0.1mlについて平板培養法を行い、その生菌数をもつて効果判定の基準とした。その成績をみると、Chy, TSP単独投与のものは薬剤無投与群に比し菌数が増加し、Lyは逆に減少した。一方CP+Chy, CP+Ly投与群ではCP単独投与に比し菌数が増加し、CP+TSPは減少した。ii) 臨床症状からみた併用効果。家兎の前

房内に一定量の菌を前項と同じく注入し、薬剤無投与群、CP単独、CP+Chy、CP+Ly、CP+TSP投与群の5群に分け、薬剤投与は1日1回、治療日数は10日間とした。これにより併用群がCP単独投与群よりもその臨床症状を早く改善出来るかどうかを検討した。その成績によると、CP+TSP投与群のみが有効であった。

4) 各酵素剤を投与した際の家兎第二房水蛋白量の変化。：前項までの実験に於ける酵素剤は、それが有する消炎作用を期待して、CPとの併用効果をみて来たのであるが、無菌の炎症に対する効果も検討する必要があると考えられる。そこで、常に同程度の炎症を起すために、家兎眼の第一房水を除去し、一定の機械的刺激を与える方法を行い、そして第二房水の蛋白量を経時的に測定することにより炎症の度合を推定した。蛋白量の定量はFolin-Lowryの方法によった。また酵素剤の消炎効果の判定基準は、酵素剤投与により第二房水の蛋白量が第一房水蛋白量にもどるまでの時間の長短によった。その成績によると、TSP、Lyは9時間で、Chyは12時間以上で第一房水蛋白量と同程度になることが判明した。

総

括

一般に、感染症に対し、化学療法剤単独投与よりも酵素剤併用が有利な点として、第一は化学療法剤の組織内移行度を高める事、第二は、酵素剤の有する消炎作用、化学療法剤の抗菌作用との相乗的協力効果が期待出来ると考えられているが、第一の点に対し私の実験結果では、Chy、Ly、TSPをCPと併用してもCPの血中濃度は勿論の事、前房水内濃度も上昇せず、従つて眼感染症に対し上記の酵素剤併用によるCPの眼内移行度の上昇は期待出来ない事が明らかとなつた。次に第二の点であるが、眼感染症に対し相乗的協力効果があると思われたのは、CP+TSP投与群のみで、TSPの併用によりCPの抗菌力は増大し、家兎感染眼に対しては、CP単独投与よりも治療効果が優れ、治療日数を短縮せしめた。しかしCP+Ly、CP+Chy投与群では相乗的協力効果は認められなかつた。又ChyやTSPを眼感染症に単独投与すると、かえつて起炎菌の増殖をきたす事も認められ、Lyの如く、それ自体に抗菌力を有する酵素でさえも併用する化学療法剤によつては感染症を増悪させる事が判り、化学療法剤と消炎酵素剤の併用成績は決して単純なものでないことが確かめられた。従つて盲目的な併用療法は避けなければならないが、CP+TSPの如く有効な組合せも認められるので、眼感染症に対するこの両者の併用に関しては更に多くの基礎的研究によつて検討される必要があるものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

著者は眼科領域に於ける消炎酵素剤と化学療法剤との併用効果を検討するため、此等酵素剤を併用した際、化学療法剤の眼内移行にどのような影響を及ぼすか、また眼感染症に及ぼす影響の有無について実験を行った。

成熟白色家兎を用い、化学療法剤はChloramphenical(CPと略)、酵素剤は α -Chymotrypsin(Chy と略)、Lysozyme(Ly と略)、TSP(セラチア属より産生される蛋白分解酵素)の3種を使用した。

1) CPと酵素剤併用投与後のCPの家兎血清内濃度及び前房水内濃度は、CP単独投与群に比し大差なく、ほぼ同程度を示した。

2) 黄色ブ菌209Pを検定菌とし、系列希釈法にて併用効果をみるとCP+Chy, CP+TSPは、お互いに無影響で、CP+LyではLyが少量であると無影響、Lyが多量になるとCPの抗菌力が低下する傾向を示した。

3) 家兎前房内に一定量の菌を注入し同時に薬剤を単独又は併用投与し、その後の生菌数をみるとChy, TSP単独投与では薬剤無投与群に比し菌数が増加し、Lyは逆に減少した。一方CP+Chy, CP+Ly投与群ではCP単独投与に比し菌数が増加し、CP+TSPでは減少した。

4) 家兎に実験的眼感染症をおこし、CP単独、CP+Chy, CP+TSP, CP+Ly投与群の治癒効果をみると、CP+TSP投与群のみが有効であった。

5) 無菌的炎症眼に於いて、上記酵素剤はいずれも消炎作用が認められた。

一般に感染症に対し、化学療法剤単独投与よりも酵素剤併用が有利な点として、第一は化学療法剤の組織内移行濃度を高めること、第二は酵素剤の有する消炎作用がはたらき、第三に化学療法剤との抗菌作用の相乗的協力効果が期待出来ると考えられているが、第一の点に対し著者の実験結果ではLy, Chy, TSP, をCPと併用してもCPの血中濃度のみならず、前房水内濃度も上昇せず、従つて眼感染症に対しても、酵素剤併用によるCPの眼内移行濃度の上昇は確認されなかつた。また、眼感染症に対し相乗的協力効果があると思われたのは、CP+TSP投与群のみで、この組合せの場合、TSPによりCPの抗菌力は増大し、家兎感染眼に対してもCP単独投与よりも治癒効果が優れ、治癒日数を短縮せしめた。しかしCP+Ly, CP+Chy投与群では相乗的協力効果は認められなかつた。また、ChyやTSPを眼感染症に単独投与すると、かえつて起炎菌の増殖をきたすことも認められ、Lyの如くそれ自体に抗菌力を有する酵素でさえも併用する化学療法剤によつてはかえつて感染症を増悪させる事も判り、化学療法剤と消炎酵素剤の併用効果は決して単純なものでないことが確められた。従つて盲目的な併用療法は避けねばならぬが、CP+TSPの如く有効な組合せも認められるので、眼感染症に対するこの両者の併用に関しては更に多くの基礎的研究によつて検討される必要のあることが判明した。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。